

Title	血漿交換が奏効した生体腎移植術後促進型急性拒絶反応の1例
Author(s)	沖波, 武; 山本, 新吾; 吉田, 浩士; 伊藤, 哲之; 賀本, 敏行; 小川, 修
Citation	泌尿器科紀要 (2005), 51(5): 325-329
Issue Date	2005-05
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/113611">http://hdl.handle.net/2433/113611</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

## 血漿交換が奏効した生体腎移植術後促進型 急性拒絶反応の1例

沖波 武, 山本 新吾, 吉田 浩士  
伊藤 哲之, 賀本 敏行, 小川 修

京都大学医学部泌尿器科学教室

### A CASE OF ACCELERATED ACUTE REJECTION IN KIDNEY TRANSPLANTATION RESCUED BY PLASMA EXCHANGE

Takeshi OKINAMI, Shingo YAMAMOTO, Hiroshi YOSHIDA,  
Noriyuki ITO, Toshiyuki KAMOTO and Osamu OGAWA  
*The Department of Urology, Kyoto University Hospital*

A 30-year-old female received living donor kidney transplantation from her mother. The surgical procedure was uneventfully performed and urine output was observed a few minutes after reperfusion. However, 24 hours after the surgery, the urine volume rapidly decreased with worsened renal blood flow as determined by Doppler ultrasonography, diagnosed as accelerated acute rejection (AAR). Plasma exchange (PE) combined with therapies including administration of steroids and OKT3 dramatically improved the renal status, resulting in maintenance of good renal function (serum Cr ; 1.5 mg/dl) even after 18 months. PE was considered as a powerful tool for AAR, and the literature was reviewed.

(Hinyokika Kiyo 51 : 325-329, 2005)

**Key words :** Renal transplantation, Accelerated acute rejection, Plasma exchange

#### 緒 言

生体腎移植術後に生じる拒絶反応は、その発症時期により、超急性拒絶反応、促進型急性拒絶反応、急性拒絶反応、慢性拒絶反応に分けられる。促進型急性拒絶反応 (accelerated acute rejection : AAR) は術後24時間以降から1週間以内に生じるとされる<sup>1)</sup> AARは、治療に抵抗性であり、移植腎喪失のリスクが85%前後と非常に高く<sup>2)</sup>、確立された有効な治療法はないと言われてきた。今回われわれはAARに対して、血漿交換 (Plasma exchange : PE) と免疫抑制療法を組み合わせることで、拒絶反応から回復し、移植腎を喪失せずに良好な腎機能を維持することができた1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

#### 症 例

患者：30歳，女性。

主訴：生体腎移植術希望。

現病歴：13歳時に健診にて蛋白尿を指摘され、近医にて加療されていた。25歳時に、腹部超音波断層法にて両腎の萎縮を指摘され、血清クレアチニン (S-Cr) 3.0 mg/dl, BUN 55 mg/dl, 24時間クレアチニンクリアランス (24h-CCr) 18.2ml/minと腎機能の低下を認めた。2001年1月 (29歳) に、S-Cr 9.0 mg/dl, BUN 86 mg/dl まで上昇したため、持続携帯式腹膜透析を開始

した。

2002年8月20日に実母をドナーとして生体腎移植術を施行した。血液型はレシピエント、ドナーともにA型 Rh 陽性。HLA タイピングにて 3/6 マッチ、3/6 ミスマッチであり、術前ドナーリンパ球クロスマッチ (LCT および AHG-LCT) は陰性であった。予防的免疫抑制療法として、術前日よりシクロスポリンの経口投与を開始し、手術開始時よりシクロスポリンの静脈内投与を行い、目標トラフ値は 200~250 ng/ml に設定した。なお、術当日朝のトラフ値は 122 ng/ml、術後1, 2日目のトラフ値は、それぞれ 233, 240 ng/ml であった。ドナーの左腎は体腔鏡下に摘出され、レシピエントの右腸骨窩に移植された。温阻血時間は3分、冷阻血時間は76分で、初尿は腎血流再灌流後4分で確認された。

術直後より、尿量は2時間で 2,000 ml と良好に流出していたが、術後24時間を経過した頃より2時間で 100 ml と急激に減少した (Fig. 1)。蛋白製剤やフロセミドを投与するも尿量の増加は認められず、超音波ドップラーにおいても移植腎の末梢血管の血流減少 (PI 値, RI 値の上昇) が認められた。術後24時間以降における急激な尿量の減少, S-Cr の上昇, 腎血流量の減少より、促進型急性拒絶反応と診断し治療を開始した。ステロイドパルス療法に加え、抗ドナー抗体の除去を目的に術後3, 4日目に新鮮凍結血漿60単位を置

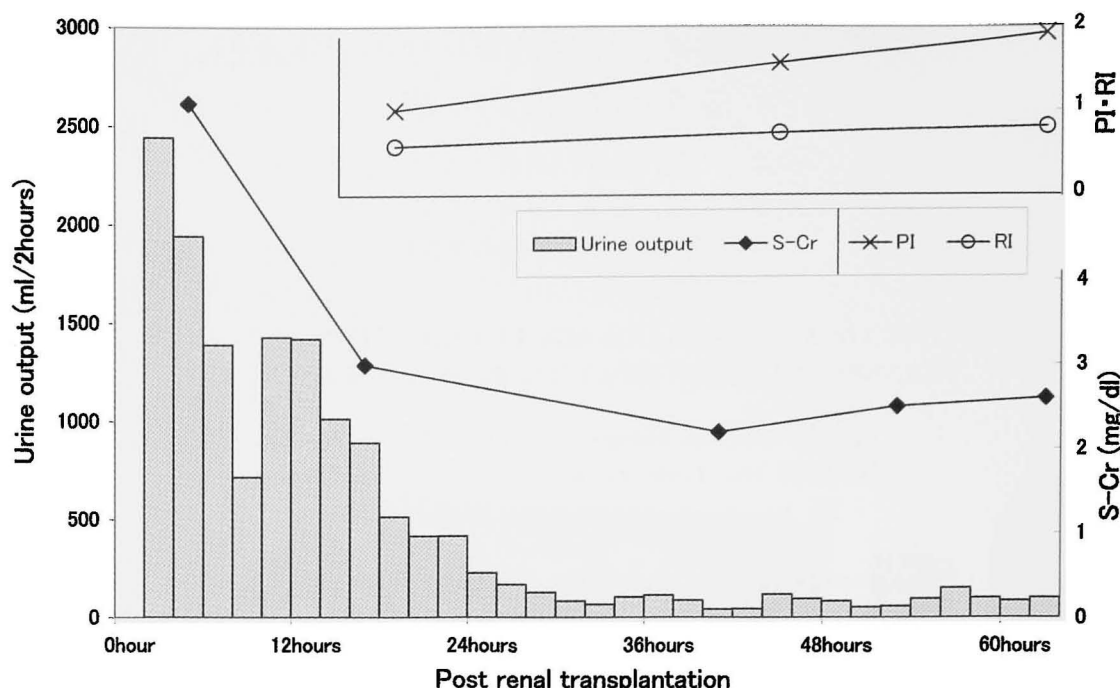


Fig. 1. Serum creatinine and urine output after renal transplantation.

Table 1. Immunosuppressive therapy

PE	×2 days (POD3, 4)
DFPP	×2 days (POD8, 9)
MP pulse	×14 days (POD3-10, 11-16)
OKT3 (5 mg/day)	×10 days (POD3-12)
MMF (1.5 g/day)	POD3-
CyA (200 mg/day)	POD10-

\* PE=plasma exchange, DFPP=double filtered plasmapheresis, MP=methylprednisolone, OKT3=monoclonal CD3 antibody, MMF=mycophenolate mofetil, CyA=cyclosporine A.

換液として PE を、術後 8, 9 日目に DFPP (double filtered plasmapheresis) を施行した。さらに、術後 3 日目から 10 日間 OKT3 を投与した (Table 1)。1 回目の血漿交換直後より、移植腎の血流状態を表す PI 値, RI 値はそれぞれ 1.92 から 1.75, 0.81 から 0.76 と速やかに改善傾向を示し、術後 6 日目より尿量の増加を認めた。術後 12 日目には、S-Cr 1.0 mg/dl, 24h-CCr 62 ml/min, PI 値 1.0, RI 値 0.57 と腎機能は改善、安定した (Fig. 2)。

術後 51 日目にサイトメガロウイルス (CMV) 抗体価が陽性となるも、ガンシクロビル 120 mg/day を 2 週間投与することにより陰性化した。その後も腎機能は安定しており、1 年目のプロトコル生検においても、明らかな急性拒絶反応および慢性拒絶反応、薬剤性腎障害は認められず、術後 18 か月経過した現在も S-Cr 1.5 mg/dl と良好な腎機能を保っている。

## 考 察

AAR は、腎移植術の 5 % 程度に認められ、臨床症状

として発熱、尿量減少、血清クレアチニン上昇、移植腎の腫大を認めるとされている<sup>1,3)</sup>。1970 年に Lucas ら<sup>4)</sup>は、RI 標識をした高感度の抗ドナー抗体を使用した系により、AAR の発生には通常のクロスマッチでは検出できない低レベルのすでに感作されていた抗体が存在していることを証明し、主に液性免疫が関与した機序により発生すると提唱した。その他に細胞性免疫の機序も提唱されているが、全容はいまだ解明されていない<sup>5,6)</sup>。

診断基準として、(1) ステロイド抵抗性の急激な腎機能の低下、(2) 移植腎生検での peritubular capillaries (PTC) への C4d の広範囲な沈着、(3) 移植後ドナー特異的クロスマッチ陽性、が提唱されている<sup>5)</sup>。本症例の拒絶反応の機序を検討すると、明らかな証拠は認めないものの、PE に良好な反応を示したことより液性免疫が関与していたと考えることができる。本症例では超音波ドップラーにおける移植腎の末梢血管の血流減少 (PI 値, RI 値の上昇) を伴う急激な腎機能の低下という臨床経過から AAR と判断して治療を開始した。移植後 1 時間での移植腎生検で全体像としては軽度の糸球体硬化像を認めるのみであったが、血管への C4d の沈着 (1+) を認めた。拒絶反応出現時には生検による診断も検討したが、腎にさらなる負荷をかけることを懸念して施行しなかった。移植 2 ヶ月後に移植腎生検を施行したが、このときは線維成分しか採取できず有用な診断には至らなかった。1 年後の移植腎生検でも有意な所見を認めなかった。なお血管への C4d の沈着は認めなかった。また、術前リンパ球クロスマッチ (LCT, AHG-LCT) は陰性であり、術前の保存血清を後日、ELIZA 法にて再検査したが

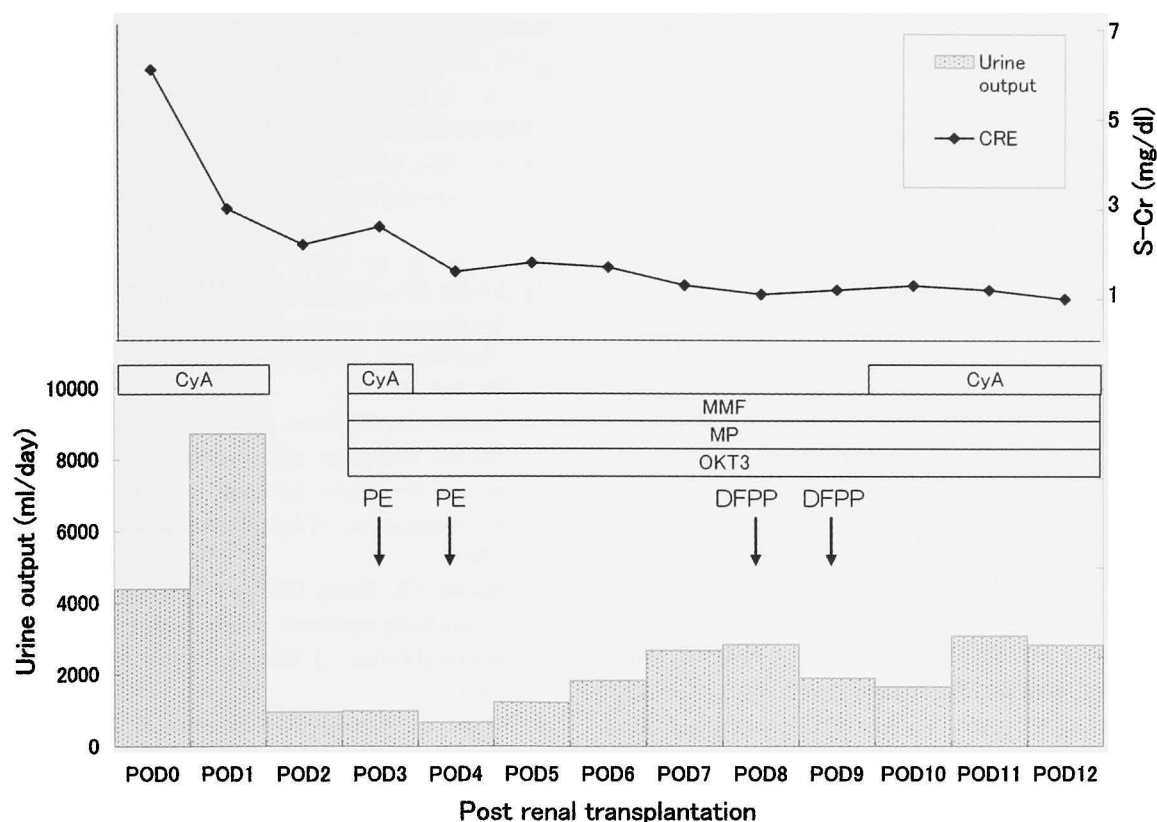


Fig. 2. Clinical course during accelerated acute rejection.

Table 2. Reported cases of accelerated acute rejection treated with plasma exchange

発症 POD	主な治療	奏功症例/全症例	奏功症例の予後	文献
1-54	PE MP ATG	20/28	1Y 生着	Aichberge <sup>8)</sup> , 1997
1-3	PP ATG	2/ 2	S-Cr 2.6/3.7	Loss <sup>9)</sup> , 1998
6-20	PE MP OKT3	5/ 5	S-Cr 1.2±0.3	Pascua <sup>12)</sup> , 1998
2-30	PP MP IVIG	13/14	S-Cr 1.4±0.8	Montgomery <sup>10)</sup> , 2000
7, 9	PP MP DSPG	2/ 2	S-Cr 1.2, HD 離脱	Takeda <sup>11)</sup> , 2000
1	PP MP OKT3	1/ 1	S-Cr 1.1	Madan <sup>3)</sup> , 2000
5-22	PE MP OKT3	16/19	生着	Gupta <sup>12)</sup> , 2001
9	PE MP OKT3	1/ 1	S-Cr 1.1	Shimizu <sup>13)</sup> , 2002
<90	PE IVIG	13/15	1Y 生着	Rocha <sup>6)</sup> , 2003
2	PE MP OKT3	1/ 1	S-Cr 1.0	This Case, 2002

\* POD=postoperative day. PE=plasma exchange, PP=plasmapheresis, MP=methyl prednisolone, OKT3=monoclonal CD3 antibody, ATG=antithymocyte globulin, IVIG=intravenous immunoglobulin, DSPG=15-deoxyspergualin.

HLA 抗体は検出されなかった。

AAR を発症した場合の移植腎の生着は不良であり、1980年の Jordan ら<sup>1)</sup>の報告では、10例中全症例が平均 46.5日で移植腎を喪失している。しかし1996年の Han ら<sup>7)</sup>は、メチルプレドニゾロン（以下 MP）と OKT3 を組み合わせることにより、1年後の移植腎生着率を 57.1%と改善させることに成功した。さらに、2003年の Rocha ら<sup>6)</sup>の報告では、PP と免疫グロブリン大量静注療法（intravenous immunoglobulin: IVIG）の併用にて1年後の移植腎生着率は81%と飛躍的に改善してきている。AAR に対して PE（もしくは PP）を施

行した症例について1997年以降に報告された文献を検索したところ（Table 2）、PE を中心にさまざまな免疫抑制療法（ステロイドパルス療法、OKT3、IVIG、タクロリムスや、MMF）が組み合わされているが、移植腎生着率はいずれも 70%以上となっており、PE が AAR に対する有用な治療法であることが示されている。本症例においても、これらの報告と同様に、AAR に対してステロイドパルス療法と PE に OKT3 を組み合わせた治療を行い、良好な腎機能を回復することができた。特に、PE 施行直後より拡張期腎血流量を反映する PI 値、RI 値が著明に改善しており、PE は

AAR を認めたときに、まず試みるべき有効な治療法であると考えられた。

これらの報告ほぼすべてにおいてステロイドパルス療法が併用されているが、その他には OKT3 や IVIG などの免疫グロブリン製剤が併用されている。OKT3 はマウス由来の抗 CD3 抗体であり、細胞性免疫の機序を強力に抑制する。同様に IVIG は抗ドナー抗体の産生の抑制を目的として使用され、AAR の治療に有用との可能性を提唱する論文が多く報告されている<sup>6,10)</sup>

このように、AAR の治療にはステロイドパルス療法や OKT3 など併用した強力な免疫抑制が行われるが、免疫能低下に伴う重篤な副作用に注意する必要がある。Gupta ら<sup>12)</sup> は PE と OKT3 を併用した19例の経験の中で、細菌感染 (73.7%)、ウイルス感染 (31.6%)、結核感染 (5.2%)、悪性腫瘍 (5.2%) を報告しているが、脳の悪性リンパ腫による1例の死亡を認める以外は、移植腎の機能を維持しつつ生存している。本症例でも細菌・真菌・ウイルス感染の予防目的に ST 合剤、アシクロビルの予防的投与を行っていたが、無症状ではあるものの CMV 抗体価が陽性化し、ガンシクロビル投与にて陰性化させることができた。

本症例において術前リンパ球クロスマッチは陰性であったように、一般に施行されている通常のスクリーニング検査では、AAR の予測は困難である。最近では、従来法の数十倍の感度を有するフローサイトメトリーを用いたクロスマッチ (flow cytometry cross-match: FCXM) が、拒絶反応の早期診断に用いられている<sup>14)</sup>。また術前より FCXM を施行し、陽性例には術前に予防的に DFPP を施行している報告も見られる<sup>11)</sup>。また術前に Flow panel reactive antibody (PRA) 法を施行し、術前の液性免疫能の状態を詳しく評価している報告も見られる<sup>15,16)</sup>。本症例の拒絶反応においても、術前から低レベルの抗体がすでに存在していて、術後に比較的急速に拒絶反応に至った可能性があると考えられる。術前リンパ球クロスマッチや ELIZA 法では異常を認めなかったが、FCXM や Flow PRA 法を施行していれば抗ドナー抗体を検出できていた可能性がある。これらのスクリーニング方法は高額であることもあって保険適用がなされていないが、今後これらの鋭敏な検査法の保険適応と普及、またさらなる簡便で低コストな診断法の開発が望まれる。

## 結 語

生体腎移植術後の AAR に対しては、早期に診断し、早期に血漿交換を開始し、強力な免疫抑制療法を併用して施行することが重要であると考えられる。そのためにも、術前診断、術前予防、早期発見、また治療方法に

ついてさらなる検討を進めていくべきであると考えられる。

本論文の要旨は、第36回日本臨床腎移植学会において発表した。

## 文 献

- 1) Jordan SC, Malekzadeh MH, Pennisi AJ, et al.: Accelerated acute rejection of primary renal allografts in pediatric patients. *Transplantation* **30**: 5-8, 1980
- 2) Pascual M, Saidman S, Tolkoff-Rubin N, et al.: Plasma exchange and tacrolimus-mycophenolate rescue for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplantation* **66**: 1460-1464, 1998
- 3) Madan AK, Slakey DP, Becker A, et al.: Treatment of antibody-mediated accelerated rejection using plasmapheresis. *J Clin Apheresis* **15**: 180-183, 2000
- 4) Lucas ZJ, Coplon N, Kempson R, et al.: Early renal transplant failure associated with subliminal sensitization. *Transplantation* **10**: 522-529, 1970
- 5) Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, et al.: Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology, and clinical characteristics. *Transplantation* **71**: 652-658, 2001
- 6) Rocha PN, Butterly DW, Greenberg A, et al.: Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection. *Transplantation* **75**: 1490-1495, 2003
- 7) Han DJ, Yoon HS and Lee HM: Accelerated acute rejection in renal allograft. *Transplant Proc* **28**: 1455, 1996
- 8) Aichberger C, Nussbaumer W, Rosmanith P, et al.: Plasmapheresis for the treatment of acute vascular rejection in renal transplantation. *Transplant Proc* **29**: 169-170, 1997
- 9) Loss GE, Grewal HP, Siegel CT, et al.: Reversal of delayed hyperacute renal allograft rejection with a tacrolimus-based therapeutic regimen. *Transplant Proc* **30**: 1249-1250, 1998
- 10) Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, et al.: Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients: *Transplantation* **70**: 887-895, 2000
- 11) Takeda A, Uchida K, Haba T, et al.: Acute humoral rejection of kidney allografts in patients with a positive flow cytometry crossmatch (FCXM). *Clin Transplant* **14**: 15-20, 2000
- 12) Gupta RK, Nampoory MRN, Johnny KV, et al.: Successful therapy of acute vascular rejection with

- combined plasma-exchange and monoclonal antibody. *Transplant Proc* **33**: 2770-2773, 2001
- 13) Shimizu T, Tanabe K, Tokumoto T, et al.: A case of acute antidonor antibody-mediated humoral rejection after renal transplantation with specific consideration of serial graft biopsy histology. *Clin Transplant* **16**: 62-67, 2002
  - 14) Piazza A, Adorno D, Poggi E, et al.: Flow cytometry crossmatch: a sensitive technique for assessment of acute rejection in renal transplantation. *Transplant Proc* **30**: 1769-1771, 1998
  - 15) 石塚 敏, 石田英樹, 古澤美由紀, ほか: 腎移植におけるドナー特異的抗体検出の検討. *医学検査* **52**: 1327-1331, 2003
  - 16) 古澤美由紀, 田邊一成, 石田英樹, ほか: 腎臓移植における Panel Reactive Antibody (PRA) の評価—腎臓移植249例の検討— *医学検査* **53**: 249-253, 2004

(Received on September 9, 2004)  
(Accepted on February 6, 2005)